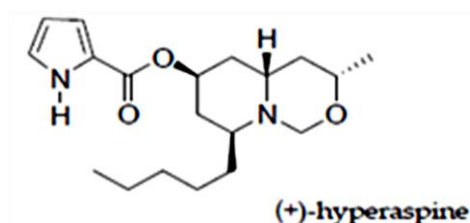


Concours Blanc**Mardi 27 mai 2025****Durée : 4h****CALCULATRICES INTERDITES****Problème 1 : mécanisme chimique de défense des coccinelles**

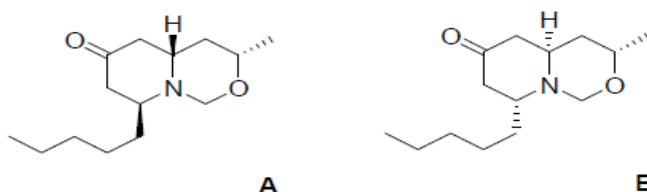
Les coccinelles possèdent un remarquable mécanisme de défense contre leurs prédateurs. En effet, dès qu'elles se sentent attaquées, les coccinelles s'immobilisent et adoptent l'attitude d'un individu mort. Elles exsudent alors via leurs articulations un fluide jaunâtre, l'hémolymph, à l'odeur et au goût repoussant : c'est la «saignée réflexe».

Ce fluide contient plusieurs alcaloïdes répulsifs voire toxiques. Selon les cas, ces composés sont soit synthétisés par la coccinelle, soit récupérés et stockés lorsqu'elles se nourrissent de leurs proies. Nous allons étudier ici quelques aspects des synthèses en laboratoire de deux de ces alcaloïdes, l'hyperaspine et la coccinelline.

**1) Synthèse en laboratoire de la (+)-hyperaspine**

Q1. Que signifie le (+) devant le nom de la molécule ? Comment qualifie-t-on alors ce type de molécule ?

En 2007, Palakodety Radha Krishna and A. Sreeshailam (Tetrahedron letters, **2007**, 48, 6924- 6927) ont proposé une synthèse du précurseur **A** ci-dessous de l'hyperaspine via une réaction d'aza-Michael. Le rendement de cette synthèse est satisfaisant mais à l'issue de leur synthèse, ils ont obtenu en réalité un mélange de deux molécules : le précurseur attendu **A** et une autre **B**.



Q2. Quelle est la relation entre les molécules **A** et **B** ?

Q3. Directement sur l'annexe, indiquer les atomes de carbone asymétriques de la molécule **A**.

Q4. Toujours sur l'annexe, préciser le stéréodescripteur des atomes de carbone asymétriques de la molécule **A**. Indiquer (sur la copie) les ordres de priorité.

Q5. Quelles sont les fonctions chimiques présentes dans **A** ?

Dans la littérature on trouve pour ces deux molécules **A** et **B** les valeurs suivantes pour leur pouvoir rotatoire spécifique (dans le méthanol à 20°C) :

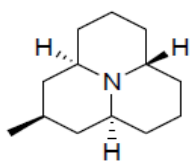
$$[\alpha]_{0,A} = +25,4 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL} \quad [\alpha]_{0,B} = +15,5 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$$

A l'issue de la synthèse, les deux chimistes ont dissous 1,00 gramme du mélange solide de **A** et **B** dans 10,0 mL de méthanol et placé cette solution dans une cuve de polarimètre de longueur égale à 10 cm. L'angle de déviation mesuré est égal à $\alpha = +2,30^\circ$.

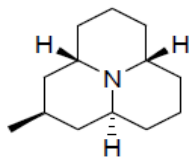
Q6. Déterminer la composition du mélange de **A** et **B** obtenu à l'issue de la synthèse.

Q7. Quel serait le produit obtenu après l'action du bromure de méthylmagnésium sur **A** suivie d'une hydrolyse ? Représenter le mécanisme. Si plusieurs stéréoisomères sont obtenus, le préciser et indiquer leur relation de stéréoisomérisation.

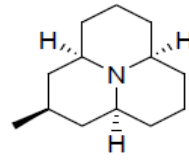
2) Synthèse en laboratoire de la coccinelline



précoccinelline



hippodamine

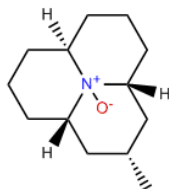


myrrhine

En plus de la coccinelline, on trouve dans le fluide émis les trois alcaloïdes représentés ci-dessous.

Q8. Quelles sont les relations entre les trois molécules ci-dessus ?

La coccinelline est obtenue par oxydation in vivo de la précoccinelline. Elle est représentée ci-dessous.

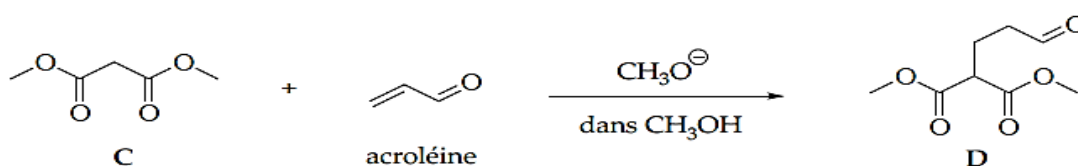


Q9. La molécule de coccinelline est-elle chirale ? Justifier la réponse.

Q10. La molécule de précoccinelline est-elle chirale ? Justifier la réponse.

Une synthèse de la coccinelline a été proposée en 1979 par Robert V. Stevens et Albert W. M. Lee (Journal of the American Chemical Society, **1979**, 101, 7032-7035). La synthèse est effectuée en 12 étapes à partir du substrat **C**, le malonate de diméthyle. On étudiera la première réaction de cette synthèse.

La première réaction est effectuée dans le méthanol CH_3OH , en présence d'ions méthanolate CH_3O^- . On commence par dissoudre 110 grammes de substrat **C** avant d'ajouter 1,3 équivalents d'acroléine. Après réaction et purification on isole le composé **D** ci-dessous.

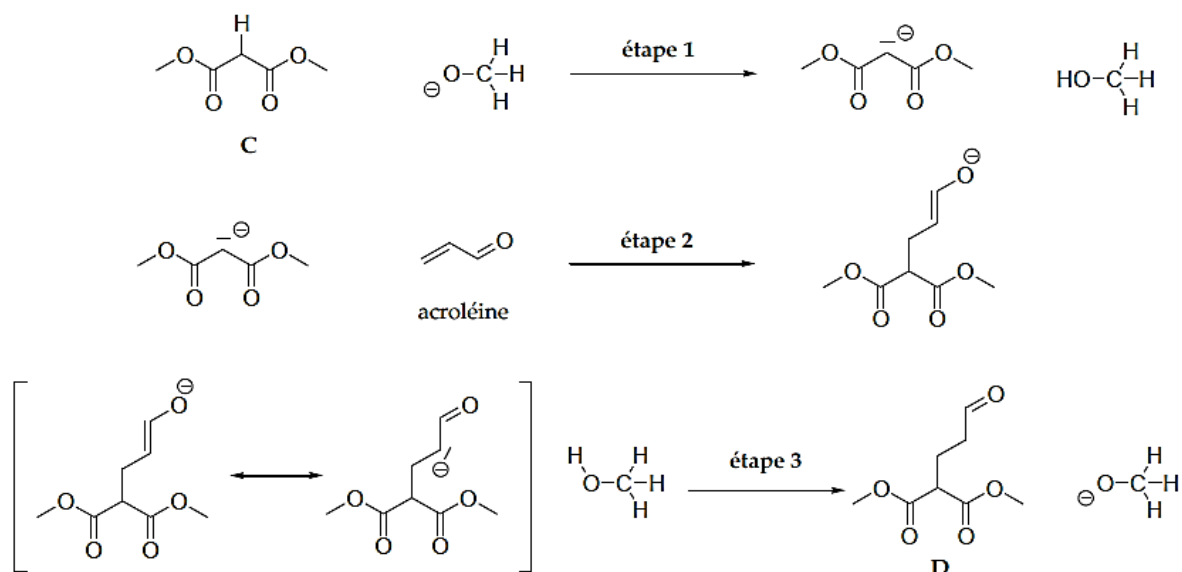


Données : Masses molaires $M(\text{C}) = 12 \text{ g.mol}^{-1}$; $M(\text{O}) = 16 \text{ g.mol}^{-1}$; $M(\text{H}) = 1,0 \text{ g.mol}^{-1}$.

Q11. Comment se nomment les fonctions présentes dans cette molécule organique **C** ?

Q12. Déterminer la quantité de matière d'acroléine (en mol) utilisée dans ce mode opératoire.

A l'échelle moléculaire, la molécule **D** est obtenue suite à un mécanisme en 3 étapes présenté ci-après :



Q13. Directement sur l'annexe, compléter les doublets électroniques manquants et ajouter les flèches qui représentent les mouvements des doublets d'électrons pour chaque étape du mécanisme, y compris entre les deux formules mésomères.

Q14. Montrer que l'on peut proposer d'autres formules mésomères représentatives pour l'anion formé au cours de la première étape du mécanisme. Commenter en conséquence l'étape 1.

Q15. Mettre en évidence les deux sites électrophiles de l'acroléine.

Dans la littérature, on trouve les données suivantes pour le méthanol :

Moment dipolaire = 1,70 D ; Permittivité relative = 32,7

A pression atmosphérique : $T_{\text{fusion}} = 176 \text{ K}$ et $T_{\text{ébullition}} = 338 \text{ K}$

A 21°C la pression de vapeur saturante vaut : 0,13 bar

Point triple : $P = 1,83 \cdot 10^{-6} \text{ bar}$ et $T = 175 \text{ K}$

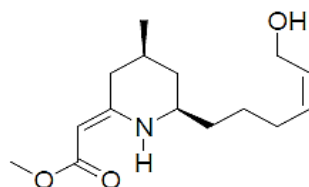
Point critique : $P = 80,9 \text{ bar}$ et $T = 512 \text{ K}$

Q16. Montrer que les données fournies prouvent que les solides ioniques sont a priori solubles dans le méthanol.

Q17. Le méthanol est totalement miscible avec l'eau. Justifier.

Q18. Le méthanol a-t-il une température d'ébullition plus ou moins élevée que l'éthane CH_3CH_3 ? Que l'éthanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$? Argumenter.

De nombreuses autres synthèses de la coccineline ont été publiées, par exemple celle de Aleksey I. Gerasyuto and Richard P. Hsung en 2006 (Organic Letters, **2006**, 8, 4899-4902). Dans cette autre approche, la synthèse passe par la formation de la molécule **E** ci-dessous.



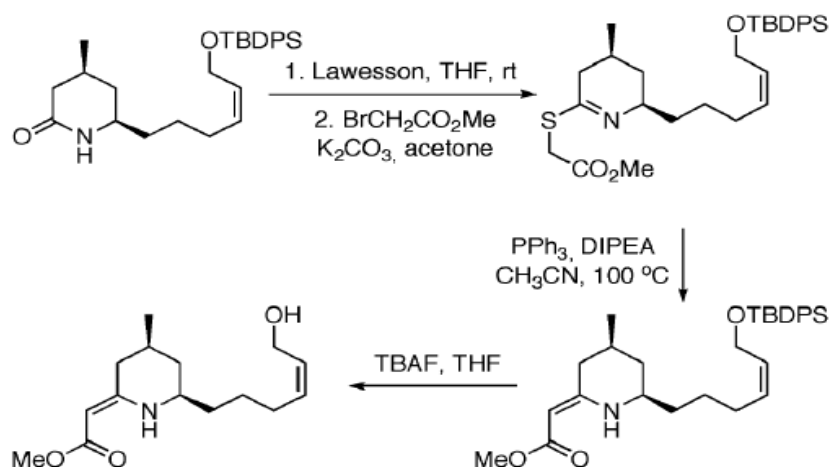
E

Q19. Représenter l'énantiomère de la molécule **E**.

Q20. Combien d'autres stéréo-isomères de configuration de cette molécule existent ? Justifier clairement la réponse.

Q21. Préciser tous les stéréodescripteurs associés à la molécule **E**.

Au cours de cette synthèse, des solvants et réactifs variés sont utilisés. Par exemple, au cours des trois étapes ci-dessous qui conduisent au composé **E** intermédiaire, on utilise notamment du carbonate de potassium, les solvants acétonitrile CH_3CN et acétone $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, une base, la **diisopropyléthylamine** (DIPEA) et le réactif de Lawesson.



Q22. Proposer des schémas de Lewis pour l'acétonitrile CH_3CN et l'acétone $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$.

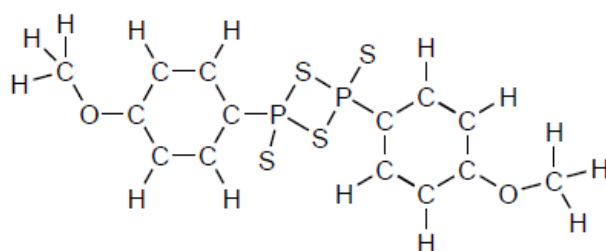
Q23. Ces deux solvants sont-ils protiques ? Sont-ils polaires ? Justifier soigneusement en indiquant l'orientation du moment dipolaire total s'il est non nul.

Le réactif de Lawesson a le squelette ci-dessous (**attention**, les éventuels doublets non liants et liaisons multiples ne sont pas indiqués sur ce schéma).

Par diffraction des rayons X on accède aux données expérimentales suivantes : toutes les liaisons carbone-carbone ont une longueur de 140 pm ; les quatre liaisons phosphore-soufre du cycle à quatre atomes ont une longueur de 209 pm ; les deux autres liaisons phosphore-soufre ont une longueur de 191 pm.

Données : $\text{I}(\text{C}-\text{C}) = 154 \text{ pm}$ et $\text{I}(\text{C}=\text{C}) = 134 \text{ pm}$.

Q24. Compléter la figure en **annexe** : proposer un schéma de Lewis cohérent avec les données expérimentales ci-dessus. Ajouter tous les doublets manquants, liants ou non liants.



Q25. Les dérivés bromés peuvent subir des réactions d'élimination en milieu basique. Détailler le mécanisme sur l'exemple du 1-bromopropane et préciser les conditions opératoires.

Q26. Indiquer si le composé bromé utilisé dans les conditions de la première étape ci-dessus, risque de subir une élimination parasite.

Problème 2 : Synthèse d'un complexe de platine

Les complexes de platine (II) sont des composés utilisés depuis 1978 en tant que composés anti-tumoraux. Le premier composé de cette famille est, historiquement, le *cis*-platine, dont les propriétés ont été étudiées par B. Rosenberg. En 1960, il découvre par hasard que des produits d'électrolyse du platine peuvent inhiber la division cellulaire.

Dans ce problème, la synthèse d'un complexe de platine (II) (noté **D** dans la suite de ce problème) impliquant un atome de soufre est présentée. La présence de l'atome de soufre est importante, car les propriétés de l'ion central sont modifiées par l'interaction ainsi créée. La structure du complexe **D** ainsi que ses propriétés électroniques sont étudiées, et des résultats cinétiques concernant la formation de ce complexe sont utilisés pour donner des informations sur le mécanisme de sa formation.

Propriétés de la L-cystéine

Le cation Pt^{II} peut former un complexe avec, entre autres, la L-cystéine. La L-cystéine est un acide aminé naturel représenté sur la Figure 2 sous forme protonée et sous forme acétylée. Les valeurs des pK_a mesurés pour la L-cystéine en solution aqueuse sont respectivement 1,9, 9,1 et 10,3. Lorsque la L-cystéine est acétylée sur l'amine (Figure 2b), les pK_a mesurés en solution aqueuse sont respectivement 3,2 et 9,5.

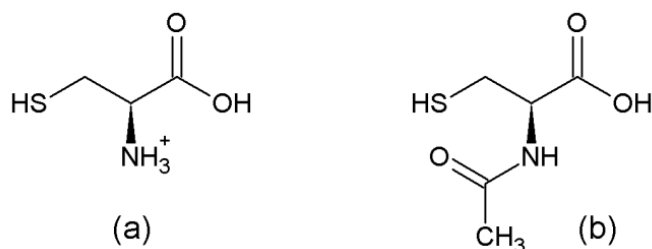


Figure 2 : L-cystéine protonée (ou L-cystéinium) (a) et forme acétylée de la L-cystéine (b)

- 1) Donner les couples acido-basiques auxquels correspondent la plus petite valeur de pK_a pour la L-cystéine libre et la L-cystéine acétylée.
- 2) Confronter les valeurs de pK_a à celles habituellement mesurées pour ces couples, et commenter.
- 3) Justifier la différence de pK_a entre les deux couples étudiés question 1.
- 4) Donner la forme prédominante de la L-cystéine à $\text{pH} = 4$.

La Figure 3 représente le suivi par pH-métrie du titrage de 20,0 mL d'une solution aqueuse de chlorure de L-cystéinium à une concentration de $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à la concentration de $1,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$.

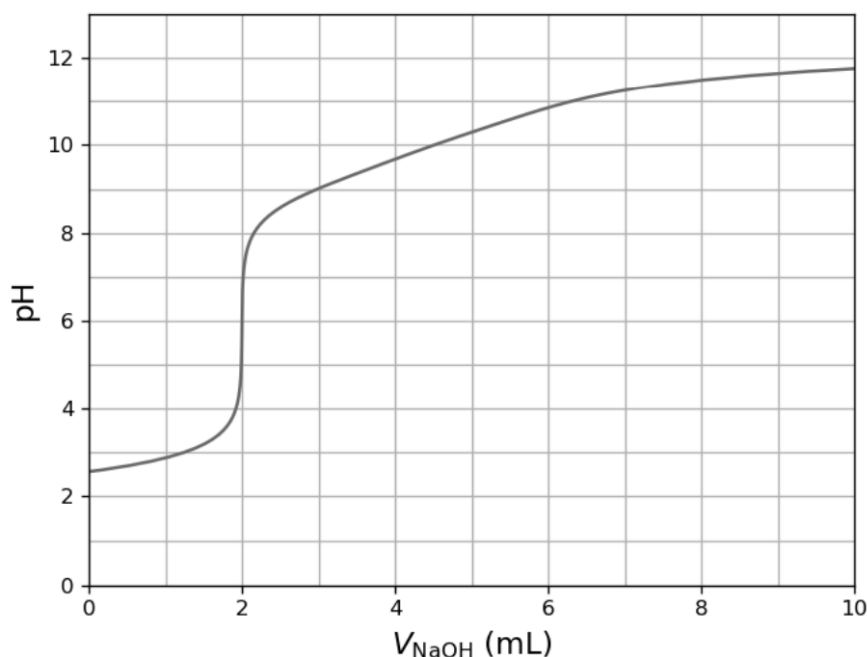


Figure 3 : suivi par pH-métrie du titrage d'une solution aqueuse de chlorure de L-cystéinium par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium

- 5) Analyser le plus précisément possible la courbe de titrage en relation avec les réactifs mis en jeu dans la réaction support du titrage et leurs pKa.
- 6) Donner l'allure schématique de la courbe qui serait obtenue lors du suivi de ce même titrage par conductimétrie en justifiant les évolutions relatives et les points particuliers.
- 7) Comparer avec le résultat du dosage pH-métrique.

Formation de **D**

On s'intéresse dans la suite à la formation du complexe **D** en trois étapes selon la figure 4. Les produits secondaires éventuellement formés ne figurent pas sur ce schéma.

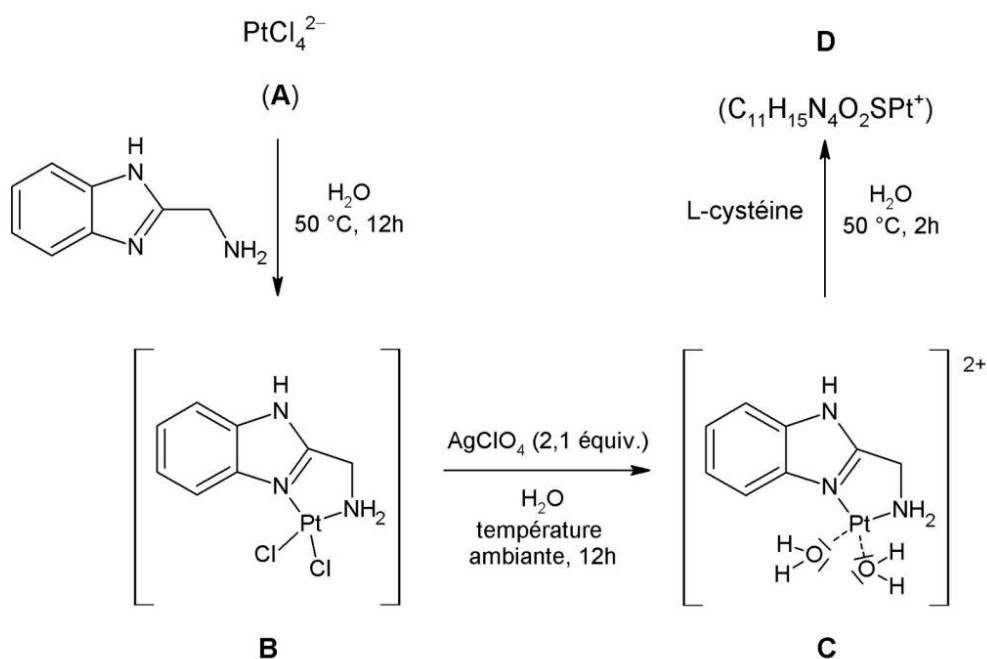


Figure 4 : préparation du complexe cible **D**

La deuxième étape fait intervenir l'action du perchlorate d'argent sur le complexe **B** pour conduire à un complexe **C**, accompagné de la formation d'un précipité.

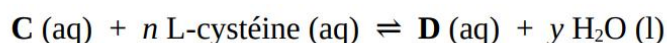
Données : pK_s de quelques solides ioniques à 25 °C :

	CH_3CO_2^-	Cl^-	SO_4^{2-}	CO_3^{2-}	$\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$	HO^-	ClO_4^-
Ag^+	2,7	9,8	4,8	11,1	11,0	7,7	-0,8

- 8) Détailler le rôle du cation Ag^+ dans la transformation **B** $\rightarrow$ **C**. Et commenter la quantité de perchlorate d'argent utilisée.

*Etude de la formation de **D** par la méthode des variations continues*

Les composés formés par réaction de **C** avec la L-cystéine ou avec son dérivé acétylé dans les mêmes conditions possèdent des structures similaires. La constante de la réaction de formation de **D** (équation ci-dessous), supposée grande, est notée β .



La stœchiométrie du complexe **D**, n , a été déterminée par spectroscopie UV-visible en utilisant la méthode des variations continues, présentée dans les questions suivantes. Plusieurs solutions de **C** et de L-cystéine en proportions variables sont préparées et leur absorbance est mesurée à 266 nm dans une cuve de chemin optique l .

À cette longueur d'onde, seul **D** absorbe significativement, son coefficient d'absorption molaire est noté ϵ_D et ceux des autres espèces présentes dans le milieu sont négligés. Dans ces mélanges, la somme c_{tot} des concentrations initiales (avant réaction de complexation) en **C** et en L-cystéine est constante, mais la proportion entre ces deux concentrations initiales varie. Les notations suivantes seront utilisées :

$$c_{\text{tot}} = [\text{C}]_0 + [\text{L-cystéine}]_0 \quad \text{et} \quad x = \frac{[\text{C}]_0}{c_{\text{tot}}}$$

Les résultats obtenus figurent dans le tableau ci-dessous.

x	0,25	0,33	0,50	0,67	0,75
A	0,202	0,231	0,257	0,232	0,209

Afin d'alléger les expressions, la concentration standard c° pourra être omise dans les expressions des questions suivantes.

- 9) En considérant que x est proche de 0, exprimer l'absorbance A_g de chaque mélange en fonction de ϵ_D , l , x et c_{tot} .
- 10) En considérant que x est proche de 1, exprimer l'absorbance A_d de chaque mélange en fonction de ϵ_D , l , n , x et c_{tot} .
- 11) Montrer que A_g et A_d se croisent pour une valeur x^* telle que :

$$x^* = \frac{1}{1+n}$$

- 12) Commenter la pertinence des valeurs particulières de x utilisées pour l'expérience. Indiquer si d'autres valeurs auraient été judicieuses.

- 13) Confirmer, à l'aide d'une représentation graphique schématique $A(x)$, la valeur de n obtenue grâce la formule brute de **D**.
- 14) Préciser l'influence de la valeur de β sur le schéma tracé à la question précédente.

Étude cinétique de la formation du complexe **D**

Dans la suite de ce problème, on considérera que la constante β est infiniment grande. La longueur d'onde d'étude est désormais de 240 nm, longueur d'onde à laquelle les complexes **C** et **D** absorbent tous les deux. À cette longueur d'onde, on notera ε_C le coefficient d'absorption molaire du complexe **C** et ε_D celui du complexe **D**.

La cinétique de formation du complexe **D** est suivie par spectroscopie UV-visible. La Figure 5 représente les résultats du suivi dans le cas où la concentration initiale en **C** est $[C]_0 = 1,50 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ et celle en L-cystéine est $[L\text{-cystéine}]_0 = 1,50 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la grandeur $\ln(A_\infty - A)$ en fonction du temps, où A_∞ représente l'absorbance de la solution à un temps infini et A celle de la solution à un instant t .

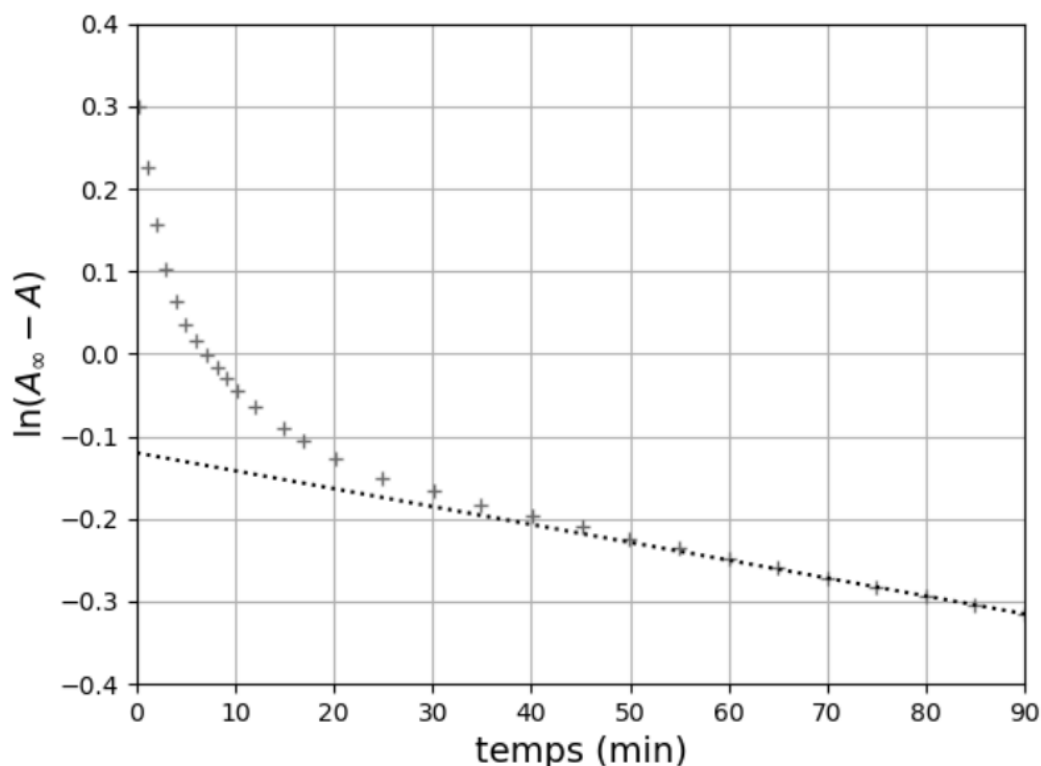
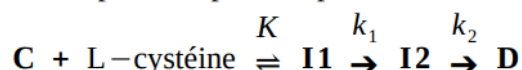


Figure 5 : suivi cinétique de la transformation **C** → **D** par spectroscopie UV-visible.

Les + représentent les points de mesures, la droite en pointillés est un ajustement linéaire des données sur l'intervalle 60-90 minutes

- 15) Comparer les valeurs initiales des concentrations et en déduire une approximation raisonnable. L'approximation ainsi déterminée pourra être faite dans toute la suite du problème.
- 16) En exploitant la Figure 5, montrer que la transformation **C** → **D** n'est pas un acte élémentaire.
- 17) Expliquer, sans calcul, que la présence d'un intermédiaire **I** entre les espèces **C** et **D** est compatible avec les données ci-dessus.

On admet que le mécanisme réel est plus complexe et peut s'écrire sous la forme :



On notera la constante d'équilibre de la première réaction K , et les constantes de vitesse associées aux deux étapes suivantes k_1 et k_2 . Dans ce mécanisme, la coordinence de tous les complexes impliqués, y compris les intermédiaires, est la même.

- 18) Montrer que, sous des hypothèses raisonnables à expliciter, une constante apparente, notée k_{obs} et dont l'expression doit être donnée explicitement, suffit à décrire au niveau macroscopique pendant les temps courts de la réaction les deux premières étapes de cette séquence réactionnelle selon le schéma :



- 19) Exprimer alors l'évolution de la concentration en complexe **C** au cours du temps.
 20) Établir et résoudre l'équation différentielle décrivant l'évolution de la concentration en intermédiaire **I2** au cours du temps.
 21) En déduire simplement l'évolution de la concentration en complexe **D** au cours du temps.

L'évolution de l'absorbance peut ainsi être exprimée sous la forme :

$$A_{\infty} - A = a_1 \cdot \exp(-k_{\text{obs}} t) + a_2 \cdot \exp(-k_2 t)$$

dans laquelle que a_1 et a_2 ne dépendent que de constantes et de la concentration initiale en **[C]**. On admettra dans la suite que la constante k_2 est plus petite que la constante k_{obs} .

- 22) En supposant le modèle cinétique proposé valide et à l'aide de la Figure 5, donner une estimation (en min^{-1} , à 30 % près) de la valeur de k_2 dans les conditions présentées.

La grandeur Δ est définie par la relation :

$$\Delta = (A_{\infty} - A) - a_2 \cdot \exp(-k_2 t)$$

Pour les faibles temps de réaction, la grandeur $\ln(\Delta)$ est représentée en fonction du temps sur la Figure 6.

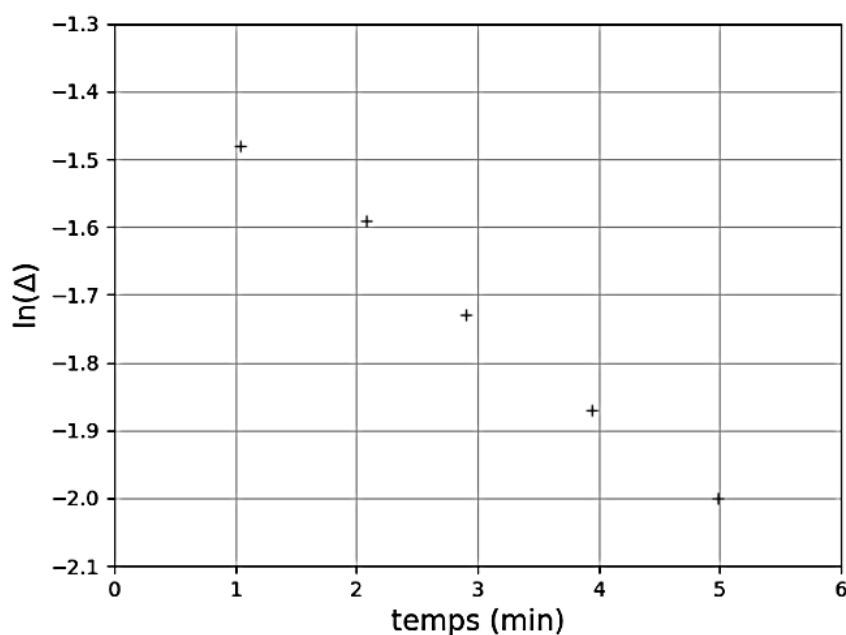


Figure 6 : suivi par spectroscopie UV-visible de la transformation $C \rightarrow D$ sur l'intervalle 1-5 minutes

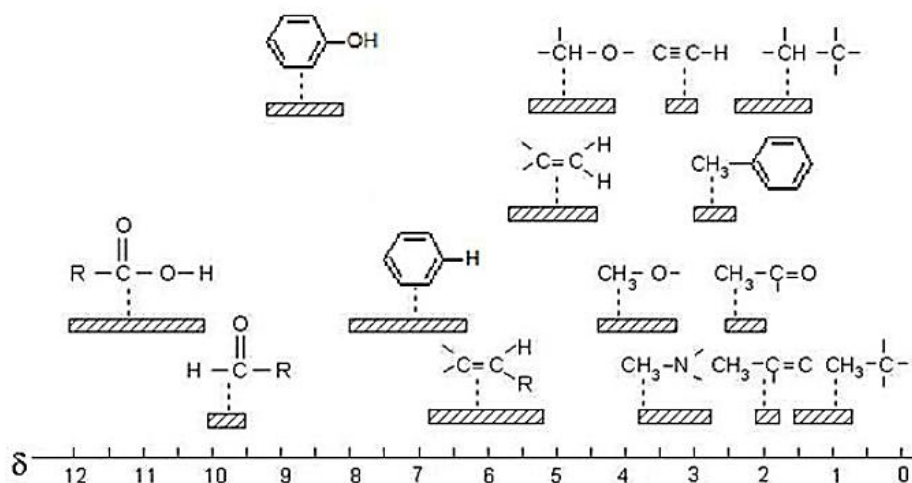
- 23) En supposant le modèle cinétique proposé valide et à l'aide de la Figure 6, donner une estimation (en min^{-1} , à 30 % près) de la valeur de k_{obs} dans les conditions présentées.

L'expérience précédente a été reproduite à plusieurs températures et pour plusieurs concentrations en réactifs différentes, ce qui a conduit aux valeurs présentées dans le tableau ci-dessous.

Température (°C)	k_1 / s^{-1}	k_2 / s^{-1}	K
25	$2,93 \cdot 10^{-3}$	$2,34 \cdot 10^{-5}$	325,49
30	$3,77 \cdot 10^{-3}$	$2,85 \cdot 10^{-5}$	342,19
35	$5,03 \cdot 10^{-3}$	$3,57 \cdot 10^{-5}$	366,21
40	$6,27 \cdot 10^{-3}$	$4,31 \cdot 10^{-5}$	382,18
45	$7,81 \cdot 10^{-3}$	$5,45 \cdot 10^{-5}$	411,27

- 24) Énoncer la loi d'Arrhenius et préciser les grandeurs mises en jeu.
 25) Expliquer quelle(s) grandeur(s) l'on pourrait déduire de ce tableau ainsi que la manière de procéder. *Il n'est pas demandé de le faire aujourd'hui...*

Annexes : données

Figure 1 : Table RMN ^1H en ppm non exhaustive pour différents protons en fonction de leur environnement

Liaison	Type de composé	Fréquence (cm^{-1})	Intensité
C-H	alcane	2850 - 2960	forte
=C-H	alcènes	3010 - 3100	moyenne
$\equiv\text{C-H}$	alcynes	3300	forte
C-C	alcane	600 - 1500	faible
C=C	alcènes	1620 - 1680	forte à très faible
C $\equiv$ C	alcynes	2100 - 2260	variable
C $\equiv$ N	nitriles	2200 - 2300	variable
C-O	alcools, éthers-oxydes, acides carboxyliques, esters	1000 - 1300	forte
C=O	aldéhydes	1720 - 1740	forte
C=O	cétones	1705 - 1725	forte
C=O	acides carboxyliques	1700 - 1725	forte
C=O	esters	1735 - 1750	forte
O-H	alcools libres	3590 - 3650	variable, aiguë
O-H	alcools associés	3200 - 3500	forte, large
O-H	acides carboxyliques associés	2500 - 3000	variable, large

Figure 2 : Table IR

Fonction acide du couple acide/base	Valeurs typiques (extrapolées si > 14)
Acide carboxylique	3,0 – 5,0
Phénol	8,0 – 10,5
Ammonium	9,0 – 11,0
Thiol	10,0 – 13,0
Alcool	16,0 – 18,0
Amine	25,0 – 40,0
Alcane	40,0 – 55,0

Figure 3 : Valeurs typiques de pKa

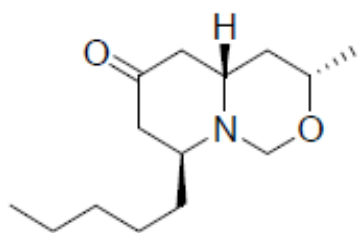
1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	*	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	**	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og

*	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
**	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

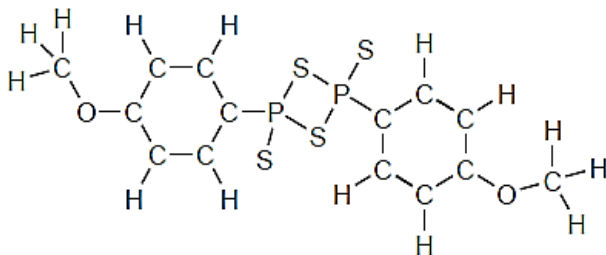
NOM / CLASSE :

Annexes : document réponse – PROBLEME 1

Q3. Et Q4.

**A**

Q24.



Q13.

